

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 403**

51 Int. Cl.:

A61K 31/685	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 31/205	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/18	(2007.01)
A61K 47/24	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)
A61K 8/44	(2006.01)
A61K 8/55	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2010 PCT/JP2010/003447**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2011 WO11024354**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2010 E 10811413 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2471539**

54 Título: **Composición transdérmica de fosfatidilcolina y método para producir la misma**

30 Prioridad:

25.08.2009 JP 2009193858

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.07.2017

73 Titular/es:

**MEDRX CO., LTD. (100.0%)
431-7 Nishiyama Higashikagawa-shi
Kagawa 769-2712, JP**

72 Inventor/es:

**YAMASAKI, KEIKO y
TANIMOTO, TAKAHIRO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU SLP, .

ES 2 627 403 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición transdérmica de fosfatidilcolina y método para producir la misma

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición para administración transdérmica, que permite que la fosfatidilcolina sea estable en un líquido acuoso y permite que la fosfatidilcolina sea muy absorbida en la piel.

Técnica anterior

10 La acumulación subcutánea de grasa se correlaciona con la función deteriorada de los adipocitos; los adipocitos contienen grasas en las formas de ácido graso libre y triglicérido. El triglicérido, que se ha formado y acumulado en los adipocitos, también se descompone de nuevo en ácido graso, glicerol y/o éster de glicerol mediante degradación enzimática. Sin embargo, cuando se produce un desequilibrio significativo entre la formación de grasa y la descomposición de grasa en el cuerpo debido a diversas razones (p. ej. función hormonal pobre, dieta demasiado abundante, inactividad y envejecimiento), se acumula triglicérido en los adipocitos, dando como resultado una acumulación subcutánea de grasa. Por consiguiente, surgen problemas de sobrepeso y terapéuticos/cosméticos.

15 Se ha aplicado un método, en el que una composición que elimina la acumulación subcutánea de grasa se inyecta directamente bajo la piel, para el tratamiento de la acumulación subcutánea de grasa o una obesidad acompañada por una capa grasa excesiva. Se usa con ese propósito una preparación de fosfatidilcolina representada por Lipostabil (Sanofi-Aventis) (Bibliografías de Patente 2 y 3). Sin embargo, el método ha generado preguntas acerca de la seguridad así como el dolor durante la operación, y se puede decir que el método es un método de alto riesgo. Además, en el procedimiento de producción de la preparación usada para el método, la fosfatidilcolina se disuelve junto con un solubilizante (ácido biliar) en un disolvente orgánico y, después de la concentración y el secado, se dispersa en agua para proporcionar un liposoma bajo alta presión. Así, el procedimiento requiere una tecnología compleja y avanzada así como mucho gasto. Por otra parte, la administración transdérmica de la composición también requiere una operación física auxiliar tal como iontoforesis.

25 Por otra parte, la fosfatidilcolina se usa ampliamente como un emulsionante para productos medicinales o cosméticos. Sin embargo, la estabilidad temporal también es un problema importante en ese caso (Bibliografía de patentes 1). La Bibliografía de patentes 4 divulga formulaciones de L-carnitina liposómicas. Se puede proporcionar una crema o loción liposómica que comprende 1-10% de L-carnitina, 10% p/v de fosfolípidos 90H, 1% de acetato de vitamina E, cloruro de benzalconio, 2% v/v de propilenglicol y 5% v/v de etanol en un tampón.

30 Además, existe una demanda creciente de pérdida de peso desde el punto de vista de la belleza así como la obesidad acompañada de una capa grasa excesiva, y también se usa un derivado de fosfatidilcolina con ese propósito. Sin embargo, no se ha encontrado una preparación para la administración transdérmica de fosfatidilcolina que permita la autoadministración.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

35 Bibliografía de patentes 1: JP-A-2001-151624

Bibliografía de patentes 2: JP-A-2007-509085

Bibliografía de patentes 3: JP-A-2007-515439

Bibliografía de patentes 4: US 2009/0196914 A1

Compendio de la invención

40 Problema a resolver por la invención

Un objetivo de la presente invención es producir una preparación transdérmica de fosfatidilcolina de alta pureza. Ejemplos de la fosfatidilcolina incluyen fosfatidilcolina derivada de yema de huevo o soja. Considerando la seguridad de la piel, etc., cuando se administra fosfatidilcolina a una alta concentración o durante un período largo como una preparación transdérmica, se selecciona una fosfatidilcolina de alta pureza derivada de productos naturales que contiene impurezas minimizadas. Sin embargo, el ácido graso de una fosfatidilcolina de alta pureza tiene un alto índice de yodo y se considera que es sensible a la oxidación y similares. Según esto, ha sido un problema importante a resolver cómo se aseguran la estabilidad y la absorbibilidad transdérmica de la fosfatidilcolina de alta pureza.

Solución al problema

50 Para asegurar la estabilidad de fosfatidilcolina de alta pureza, los presentes inventores han estudiado la preparación

de una solución homogénea de fosfatidilcolina. En primer lugar, los inventores encontraron que la selección de un polialcohol como un solubilizante para fosfatidilcolina permite una solución homogénea de fosfatidilcolina. A saber, se ha encontrado que el uso de una mezcla de, por ejemplo, propilenglicol y glicerina, como polialcohol, permite la preparación de una solución homogénea de fosfatidilcolina; y la solución homogénea se puede preparar a una temperatura de 40°C o inferior de modo que no sea necesario calentamiento.

Como resultado de estudios intensivos para estabilizar fosfatidilcolina, los inventores encontraron además que cuando una solución acuosa de L-carnitina, que es una sustancia observada en un cuerpo vivo e implicada en el metabolismo lipídico como la fosfatidilcolina y tiene un par iónico anfótero en la molécula como la fosfatidilcolina, se dispersa homogéneamente en una mezcla de fosfatidilcolina y propilenglicol/glicerina, la estabilidad de la fosfatidilcolina se puede mejorar notablemente sin usar un antioxidante o un tensioactivo y, al mismo tiempo, la absorción transdérmica de fosfatidilcolina se mejora notablemente. Debido a este efecto, los inventores consideraron que se forma en la solución un ion asociado de la fosfatidilcolina y la carnitina, y la influencia del ion asociado ha dado como resultado el efecto anterior. Según esto, como resultado de estudios intensivos, los inventores han encontrado que un diámetro medio menor de partículas coloidales de aproximadamente 100 nm o menos permite que la absorción transdérmica de fosfatidilcolina sea mejor.

La composición de la presente invención se prepara solamente mediante un disolvente hidrófilo y no se usa un soluto hidrófilo ni un componente oleoso o un tensioactivo. Así, la composición resultante es agradable para la piel y adaptable a la piel. Por otra parte, el método para preparar la composición es muy simple debido a que la preparación se completa solamente mediante una única etapa de mezclado a baja temperatura.

Además, se puede esperar que la combinación de la fosfatidilcolina y la L-carnitina ejerza un efecto sinérgico sobre la pérdida de peso.

Los presentes inventores han realizado la presente invención basándose en los hallazgos anteriores.

El compendio de la presente invención se describe como sigue.

(1) Una composición transdérmica que comprende una fosfatidilcolina derivada de un producto natural, L-carnitina, un polialcohol y agua,

en la que la fosfatidilcolina es al menos una seleccionada del grupo que consiste en fosfatidilcolina de yema de huevo y fosfatidilcolina de soja, y

en la que el polialcohol es una mezcla de propilenglicol y glicerina, y la composición transdérmica no comprende base lipófila.

(2) La composición transdérmica según (1), en la que la fosfatidilcolina está dispersada homogéneamente en la composición.

(3) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (2), en donde la composición transdérmica es un líquido que consiste solamente en una base hidrófila.

(4) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (2), en la que el contenido total de la fosfatidilcolina y L-carnitina es de 1 a 16% p/p

(5) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (4), que comprende además una fragancia.

(6) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (5), que comprende además etanol como una fragancia.

(7) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (6), en la que la fosfatidilcolina es fosfatidilcolina de yema de huevo.

(8) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (7), en la que el contenido de fosfatidilcolina es de 1 a 6% p/p

(9) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (8), en la que la relación molar de L-carnitina a fosfatidilcolina es de 4 : 1 a 10 : 1.

(10) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (9), en la que la relación en peso de glicerina a propilenglicol es de 0,2 : 1 a 3 : 1.

(11) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (10), en la que la fosfatidilcolina y la L-carnitina están dispersadas homogéneamente en la composición.

(12) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (11), en la que la dispersión homogénea es una dispersión coloidal y muestra un fenómeno de Tyndall.

y

(13) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (12), en la que los coloides en la dispersión coloidal tienen un diámetro de partícula de 1 μm o menos.

(14) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (13), que comprende además un conservante.

5 (15) La composición transdérmica según cualquiera de (1) a (14), en la que la propiedad (pH) del líquido de la composición es de 5 a 7.

Efectos de la invención

10 La composición de la presente invención es una preparación de tipo de absorción transdérmica en la que una fosfatidilcolina está dispersada establemente como partículas coloidales en una solución que consiste en una base hidrófila y que se puede autoadministrar. Así, se puede usar adecuadamente como una preparación transdérmica para uso externo y un cosmético para eliminar o reducir la acumulación subcutánea de grasa en una zona deseada. Además, debido a que la composición se prepara solamente mediante un disolvente hidrófilo y un soluto hidrófilo sin usar un componente oleoso o un tensioactivo, la producción de la composición se completa solamente mediante una única etapa de mezclado y la composición resultante es agradable para la piel y adaptable a la piel.

Breve descripción de los dibujos

15 [Figura 1] La Figura 1 una gráfica que muestra el diámetro de partícula de partículas coloidales en la composición externa según el Ejemplo de referencia 2, en el que la composición está libre de L-carnitina.

[Figura 2] La Figura 2 una gráfica que muestra el diámetro de partícula de partículas coloidales en la composición externa de la muestra nº 2 del Ejemplo 1.

Descripción de realizaciones

20 -Primer aspecto –

25 Un primer aspecto se refiere a una composición transdérmica que comprende fosfatidilcolina, carnitina, polialcohol y agua, y se refiere a una composición transdérmica que no comprende base oleosa (base lipófila). La composición transdérmica es adaptable a la piel debido a que no comprende base oleosa (componente oleoso). La composición transdérmica también es una dispersión que tiene un alto grado de transparencia y que muestra un claro fenómeno de Tyndall, y el diámetro de partícula medio (d_{50}) ha sido 1 μm o menos según se mide usando un analizador de la distribución del tamaño de partícula de difracción láser (SALD-2200 de Shimadzu Corporation) según se muestra en la Figura 2. Este sistema de dispersión coloidal es estable, y no se han observado agregación dependiente del tiempo y similares .

30 Las partículas coloidales de la presente invención tienen un diámetro de partícula medio de aproximadamente 0,05 μm o más, preferiblemente 0,5 μm o menos. Más preferiblemente, el diámetro de partícula medio puede ser de 0,05 a 0,4 μm .

35 La fosfatidilcolina de la presente invención se usa al seleccionar al menos una del grupo que consiste en fosfatidilcolina de yema de huevo y fosfatidilcolina de soja. Preferiblemente, la fosfatidilcolina puede ser fosfatidilcolina de yema de huevo de alta pureza. La concentración de la fosfatidilcolina en la composición es preferiblemente de 0,5 a 8% en peso, más preferiblemente de 1 a 6% en peso, aún más preferiblemente de 1 a 4% en peso.

La carnitina se refiere a L-carnitina. La carnitina se puede usar en cualquiera de las formas de una sal intramolecular, un hidrocloreto, una sal inorgánica tal como una sal sódica y una sal orgánica tal como un oxalato, un tartrato y un fumarato.

40 La cantidad de carnitina añadida a fosfatidilcolina es preferiblemente de 0,1 a 5 partes en peso, más preferiblemente de 0,5 a 3 partes en peso de carnitina por 1 parte en peso de fosfatidilcolina.

El contenido total de la fosfatidilcolina y la carnitina es preferiblemente de 1 a 16% en peso.

45 Con respecto al peso molecular de la fosfatidilcolina, por ejemplo, fosfatidilcolina de yema de huevo de alta pureza, que comprende principalmente 4 tipos de fosfatidilcolina que tienen ácidos grasos de diferentes longitudes, tiene un peso molecular distribuido de aproximadamente 730 a 790. Debido a que el peso molecular de la L-carnitina es 161,2, la relación molar deseable de L-carnitina a la fosfatidilcolina es de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 suponiendo que el valor de la fosfatidilcolina sea 1. Preferiblemente, es de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 suponiendo que el valor de la fosfatidilcolina sea 1.

50 En general, los ácidos grasos de fosfatidilcolina (número de carbonos 16 a 18) tienden a formar micelas mediante la asociación de los ácidos grasos. Sin embargo, es probable que la adición de L-carnitina dé como resultado la formación de un ion asociado con la fosfatidilcolina para suprimir la formación de micelas. Como resultado, se ha encontrado que las micelas de fosfatidilcolina formadas se subdividen gradualmente y el grado de transparencia de

la solución se mejora a lo largo del tiempo. Los resultados anteriores han mostrado que se forman en la solución partículas coloidales, resultantes del ion asociado que comprende principalmente la fosfatidilcolina y la carnitina.

5 Ejemplos del polialcohol pueden incluir alcoholes que tienen cada uno 2 grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, 1,3-butanodiol y polietilenglicol; alcoholes que tienen cada uno 3 grupos hidroxilo, tales como glicerina; sacáridos tales como glucosa, fructosa, lactosa y trehalosa; y mezclas de los mismos.

Ejemplos preferidos del polialcohol pueden incluir una mezcla de un alcohol que tiene 2 grupos hidroxilo y un alcohol que tiene 3 grupos hidroxilo. Por ejemplo, es preferible una mezcla de propilenglicol y glicerina o similares.

10 Cuando el polialcohol es una mezcla, por ejemplo, la relación de mezclado de propilenglicol a glicerina es preferiblemente de 0,2 a 3 partes en peso de glicerina por 1 parte en peso de propilenglicol. Más preferiblemente, es de 0,5 a 1,5 partes en peso de glicerina por 1 parte en peso de propilenglicol. Se puede añadir un polialcohol diferente a la mezcla de propilenglicol y glicerina. Sin embargo, es necesario que se tenga una precaución adecuada en el sustituto del propilenglicol. Por ejemplo, el uso de polietilenglicol 400 como un sustituto para el propilenglicol provoca fácilmente la separación de la fase líquida en la solución de polialcohol, y el uso de 1,3-butanodiol como un sustituto para el propilenglicol hace fácilmente que el líquido tenga una turbidez blanca debido a la insolubilización de la fosfatidilcolina.

15 -Segundo aspecto -

20 La divulgación se refiere a un método para producir una composición transdérmica que comprende una fosfatidilcolina. A saber, se refiere a un método para producir un líquido de dispersión de coloide que es un ion asociado de una fosfatidilcolina y L-carnitina, caracterizado por que la dispersión se obtiene al dispersar homogéneamente una solución acuosa de la carnitina en una solución polialcohólica de la fosfatidilcolina.

Como el "polialcohol", preferiblemente, se puede usar una mezcla de un alcohol dihidroxilado y un alcohol trihidroxilado.

Por ejemplo, una solución polialcohólica de la fosfatidilcolina se puede producir usando una mezcla de, por ejemplo, propilenglicol y glicerina, y fosfatidilcolina derivada de yema de huevo de alta pureza como una fosfatidilcolina.

25 La concentración de la fosfatidilcolina en la solución polialcohólica es preferiblemente de 1 a 16% en peso, más preferiblemente de 2 a 12% en peso.

30 La concentración de L-carnitina en la "solución acuosa de L-carnitina" puede ser de 0,2 a 16% en peso, preferiblemente de 0,5 a 12% en peso. La solución acuosa de L-carnitina usada para ser añadida y dispersada en la solución polialcohólica de la fosfatidilcolina se añade preferiblemente de modo que la cantidad de L-carnitina sea de 0,1 a 3 partes en peso por 1 parte en peso de la fosfatidilcolina. Más preferiblemente, la solución acuosa de L-carnitina se puede añadir de modo que la cantidad de L-carnitina sea de 0,25 a 2 partes en peso.

35 El pH de la solución acuosa de L-carnitina usada en la divulgación es preferiblemente de 5 a 8 y, más preferiblemente, el pH puede ser de 6 a 7. Cualquiera de un ácido orgánico y un ácido inorgánico se puede usar como un ajustador del pH. Cuando el ácido inorgánico se usa solo, la cantidad de su uso necesita ser reducida hasta una cantidad pequeña debido a que se podría producir agregación a lo largo del tiempo. Ejemplos del ácido orgánico incluyen ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido málico. Ejemplos del ácido inorgánico incluyen ácido clorhídrico y ácido fosfórico. Preferiblemente, el ajustador del pH puede ser un ácido orgánico y ejemplos preferidos del ácido orgánico incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. La propiedad del líquido (pH) de la composición transdérmica preparada al usar la solución acuosa de L-carnitina es preferiblemente de aproximadamente 5 a 8, y más preferiblemente el pH puede ser de 5 a 6. Aún más preferiblemente, el pH puede ser aproximadamente 5.

40 La "dispersión de una solución acuosa de L-carnitina en una solución polialcohólica de una fosfatidilcolina" se refiere a dispersar homogéneamente la solución acuosa de L-carnitina en la solución polialcohólica para dar una composición que comprende un ion asociado de la fosfatidilcolina y la carnitina. En un método convencional para producir la dispersión acuosa, la solución polialcohólica se añade en gotas a la solución acuosa. Así, el procedimiento empleado es opuesto al método convencional. Por ejemplo, según el método convencional, la solución polialcohólica de la fosfatidilcolina se dispersaba en la solución acuosa de L-carnitina para preparar una composición de dispersión coloidal. Sin embargo, la composición de dispersión coloidal resultante no era una composición transdérmica deseada en la que estuvieran dispersados y estabilizados coloides de un diámetro de partícula como el proporcionado.

45 Se puede usar un agitador para dispersar homogéneamente la solución acuosa de L-carnitina en la solución polialcohólica. La velocidad de rotación es preferiblemente de 50 a 3.000 rotaciones por minuto. Más preferiblemente, la velocidad de rotación puede ser de 100 a 1.000 revoluciones por minuto.

50 Además, dependiendo de un objetivo particular, se pueden añadir a la composición transdérmica diversos reactivos usados para preparaciones externas o cosméticos. Ejemplos de diversos reactivos que se pueden añadir incluyen una fragancia, un antioxidante, un conservante, un colorante, un tampón y un ajustador del pH. Por ejemplo, como la

55

fragancia, por ejemplo, se pueden usar etanol o esencia de naranja; como el antioxidante, por ejemplo, se pueden usar acetato de tocoferol, edetato sódico, ácido eritórbito o 1,3-butilenglicol; y, como el conservante, por ejemplo, se pueden usar ácido sórbico y taurina. Ejemplos del ajustador del pH incluyen un ácido orgánico tal como ácido cítrico, ácido acético o ácido tartárico y un ácido inorgánico tal como ácido fosfórico o ácido clorhídrico.

- 5 Además, se puede añadir un absorbente de radiación ultravioleta y un agente antimicrobiano, dependiendo del objetivo particular.

Ejemplos

La presente invención se describirá posteriormente con detalle con referencia a Ejemplos. Sin embargo, se ha de entender que la presente invención no se limita a estos Ejemplos.

- 10 (Ejemplo 1) Preparación de una composición externa que comprende fosfatidilcolina de yema de huevo de alta pureza y L-carnitina

- 15 Cada reactivo se pesó para preparar cada una de las composiciones que tienen una relación de composición (% p/p) como la listada en la Tabla 1 posteriormente. En primer lugar, se añadieron propilenglicol y glicerina a una fosfatidilcolina de yema de huevo de alta pureza, y se disolvieron mientras se agitaba. A continuación, se añadió una solución acuosa de L-carnitina a la solución resultante, y se dispersó mientras se agitaba para dar cada una de las composiciones transdérmicas listadas en la Tabla 1. Se añadió un ajustador de pH en una cantidad apropiada tal para proporcionar un pH de 5.

[Tabla 1]

Reactivo	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4
Fosfatidilcolina de yema de huevo de alta pureza (Pm 732-790)	2,0 (2,5-2,7 mM)	2,0 (2,5-2,7 mM)	2,0 (2,5-2,7 mM)	2,0 (2,5-2,7 mM)	2,0 (2,5-2,7 mM)	2,0 (2,5-2,7 mM)
L-Carnitina (Pm 161,2)	-	-	1,0 (6,2 mM)	2,0 (12,4 mM)	3,0 (18,6 mM)	4,0 (24,8 mM)
Propilenglicol	23	23	23	22	23	26
Glicerina	23	23	23	22	20	22
Acetato de tocoferol	-	1,0	-	-	-	-
Agua	44	43	46	43	43	38
Etanol	8	8	9	9	9	8
Ajustador del pH (ácido cítrico)	-	-	Cantidad apropiada	Cantidad apropiada	Cantidad apropiada	Cantidad apropiada
Propiedad del líquido (pH)	5	5	5	5	5	5

- 20 [Nota]

- representa sin adición.

- 25 Usando cada una de las composiciones transdérmicas listadas en la Tabla 1, se realizó una prueba de estabilidad para la fosfatidilcolina (la medida de un cambio en el tono de color, etc. de cada composición después de la conservación a 80°C durante 2 días y la relación residual de la fosfatidilcolina después de la conservación a 80°C durante 2 días) como se describe en el Ejemplo de prueba 1, y se realizaron una prueba para evaluar la absorción transdérmica de la fosfatidilcolina y una prueba para evaluar la absorción transdérmica de la L-carnitina según se describe en el Ejemplo de prueba 2. Los resultados se resumen y se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Elemento de prueba		Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 3	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4
Prueba de estabilidad	Cambio en el tono de color y similares de la composición después de la conservación a 80°C durante 2 días	cambio de color	cambio de color y turbidez blanca.	sin cambio particular	sin cambio particular	sin cambio particular	sin cambio particular
	Relación residual de fosfatidilcolina después de la conservación a 80°C durante 2 días	74,7%	91,7%	97,7%	97,4%	97,3%	97,4%
Prueba de absorbibilidad transdérmica	Relación residual de fosfatidilcolina en la composición: después de 5 de la aplicación	98,7%	100,5%	63,7%	59,8%	54,9%	59,2%
	Relación residual de L-carnitina en la composición: después de 5 de la aplicación	-	-	68,0%	61,7%	51,3%	60,9%

[Nota]

- : No medido debido a la falta de adición de carnitina

- 5 Cuando los Nº 1 a 4 de la presente invención se comparaban con los Ejemplos de referencia 1 a 2 que están libres de L-carnitina, la estabilidad y la absorbibilidad transdérmica de la fosfatidilcolina ejercida por los Nº 1 a 4 de la presente invención eran mucho mayores.

10 Particularmente, se observaron diferencias significativas en la absorbibilidad transdérmica. En el caso de las composiciones que están libres de L-carnitina (Ejemplos de referencia 1 a 2), se obtuvieron datos, de los que se puede considerar que la fosfatidilcolina casi no se aporta a la piel. Sin embargo, según se muestra en la Tabla 1, en el caso de los Nº 1 a 4 de la presente invención que contienen L-carnitina, se encontró que de 40 a 50% de la fosfatidilcolina y la L-carnitina administradas eran absorbidas en la piel. Se muestra que las absorciones transdérmicas de fosfatidilcolina y L-carnitina están correlacionadas positivamente. A partir de estos resultados, se suponía que se formaba un ion asociado que tenía una composición constante que consistía en la fosfatidilcolina y L-carnitina en la composición externa de la presente invención, y se suponía que se observaba la correlación positiva ya que el ion asociado contribuía al paso por la piel.

15 Por ejemplo, según se muestra en el Nº 2, la solución acuosa de L-carnitina se añade a, y se dispersa homogéneamente en, la solución de propilenglicol/glicerina de la fosfatidilcolina para dar una composición externa en la que micelas de fosfatidilcolina se dispersan como coloide. Las partículas coloidales de la presente invención tenían un diámetro de partícula medio (d50) de 366 nm según se muestra en la Figura 2. La estabilidad de la fosfatidilcolina en la composición de la presente invención era 97,4% después de la conservación a 80°C durante 2 días, y no se observaba coloración. Según se describe anteriormente, el ion asociado de la fosfatidilcolina y la L-carnitina se formaba para ser estable y probablemente contribuir a la estabilidad suficiente de la fosfatidilcolina y la L-carnitina. Además, en referencia a la absorción transdérmica, el nuevo cálculo a partir de la relación residual después de 5 horas de la aplicación demostraba que aproximadamente 40% de la fosfatidilcolina en la composición migraba a la piel y aproximadamente 40% de la carnitina migraba a la piel, según se muestra en el Ejemplo 2.

20 El diámetro de partícula (d50) de las partículas coloidales en la composición externa que está libre de L-carnitina como el Ejemplo de referencia 1 es aproximadamente 15,3 µm según se muestra en la Figura 1. Este diámetro de partícula era aproximadamente 42 veces mayor en comparación con el diámetro de partícula de las partículas coloidales en el Nº 1.

Según se describe anteriormente, se demostraba que la estabilidad y la absorbibilidad transdérmica de la fosfatidilcolina estaban influenciadas por la formación de un ion asociado y el diámetro de partícula de las partículas coloidales. Estaba claro que existe una tendencia a que la formación de un ion asociado incremente la estabilidad de la fosfatidilcolina y un diámetro de partícula menor mejore la absorción transdérmica de la fosfatidilcolina.

5 (Ejemplo de prueba 1) Prueba para evaluar la estabilidad de fosfatidilcolina

Un recipiente hecho de una película estratificada de aluminio se llenó con las soluciones de prueba de los N° 1 a 4 del Ejemplo 1 y las soluciones de prueba de los Ejemplos de referencia 1 a 2, seguido por termosellado, y se conservaron en una incubadora a 80°C durante 2 días. Después de la conservación, se observó el tono de color de cada solución de prueba; y se tomaron aproximadamente 0,5 g de la solución de prueba, seguido por la adición de 10 ml de metanol y ultrasonidos, y se determinó el contenido de fosfatidilcolina residual mediante HPLC. Los resultados se compararon con el contenido que se medía separadamente antes de la incubación a 80°C para calcular la relación residual (%)

Estos resultados se describen en la Tabla 2.

(Ejemplo de prueba 2) Prueba para la absorción transdérmica de fosfatidilcolina y L-carnitina

15 Gasas que tenían un diámetro de 2 cm (una capa cuádruple) se sumergieron en aproximadamente 1,2 g de cada una de las soluciones de prueba N° 1 a 4 del Ejemplo 1 y las soluciones de prueba de los Ejemplos de referencia 1 a 2. Las gasas obtenidas se aplicaron al brazo de voluntarios sanos, se cubrieron con una película de plástico y entonces se continuó aplicando durante 5 horas. Después del final de la aplicación, las gasas y la película de plástico (A) se recuperaron; la zona aplicada se frotó tres veces con una gasa seca, una vez con una gasa escurrida con agua caliente y una vez más con una gasa seca; a continuación, estas gasas se combinaron con la (A) recuperada, seguido por la adición de 30 ml de metanol y ultrasonidos; y los contenidos de la fosfatidilcolina y la L-carnitina restantes se midieron mediante HPLC. Los resultados se compararon con el contenido que se medía separadamente antes de la aplicación para calcular la relación residual (%).

Estos resultados se describen en la Tabla 2 anterior.

25 (Ejemplo 2) Efecto de la relación cuantitativa de fosfatidilcolina y L-carnitina

Para examinar la influencia del contenido de la composición (relación molar) de un ion asociado formado principalmente mediante una fosfatidilcolina y una carnitina, cada reactivo se pesó de modo que se preparara la composición transdérmica que tiene la relación de composiciones (% p/p) listada en la Tabla 3 posterior, como el Ejemplo 1. El diámetro de partícula medio de las partículas coloidales se midió usando Zetasizer Nano de Malvern Co., Ltd. Los resultados se resumen y se describen en la Tabla 3 posteriormente.

[Tabla 3]

Reactivo	N° 5	N° 2	N° 6
Fosfatidilcolina de yema de huevo de alta pureza (Pm 732-790)	2,0 (2,5-2,7 mM)	2,0 (2,5-2,7 mM)	2,0 (2,5-2,7 mM)
L-Carnitina [Pm 161,2)	0,5 (3,1 mM)	2,0 (12,4 mM)	5,0 (31,0 mM)
Propilenglicol	23	22	26
Glicerina	23	22	22
Agua	43	43	37
Etanol	8,5	9	8
Ajustador del pH (ácido cítrico)	Cantidad apropiada	Cantidad apropiada	Cantidad apropiada
Propiedad del líquido	5 (pH)	5	5
Prueba de estabilidad	97,2%	97,4%	98,0%
Relación residual de fosfatidilcolina, después de la conservación a 80°C durante 2 días			
Relación residual de fosfatidilcolina, después de 5 horas de la aplicación	57,8%	59,8%	51,9%
Diámetro de partícula medio de la partícula coloidal	106 nm	106 nm	80 nm

Como se muestra en la Tabla 3, se encontró que cuando la cantidad de la carnitina era igual a o superaba la cantidad equimolar de la fosfatidilcolina, el diámetro de partícula medio de las partículas coloidales alcanzaba aproximadamente 100 nm. Además, se mostró que había una tendencia a que el incremento de la cantidad de la carnitina disminuyera el diámetro de partícula medio.

- 5 Se observó que la disminución del diámetro de partícula medio de las partículas coloidales mejoraba la absorción transdérmica de la fosfatidilcolina.

(Ejemplo 3) Efecto de la adición de etanol como fragancia

- 10 Para evaluar la influencia del etanol como un alcohol monohidroxilado y una fragancia, cada reactivo se pesó de modo que se preparara una composición transdérmica que tuviera la relación de composiciones (% p/p) listada en la Tabla 4 posteriormente, como el Ejemplo 1. El diámetro de partícula medio de las partículas coloidales se evaluó como el Ejemplo 2; los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Reactivo	Nº 2	Nº 7
Fosfatidilcolina de yema de huevo de alta pureza (Pm 732-790)	2,0 (2,5-2,7 mM)	2,0 (2,5-2,7 mM)
L-Carnitina (Pm 161,2)	2,0 (12,4 mM)	2,0 (12,4 mM)
Propilenglicol	22	24,3
Glicerina	22	24,3
Agua	43	47,4
Etanol	9	0
Ajustador del pH (ácido cítrico)	Cantidad apropiada	Cantidad apropiada
Propiedad del líquido (pH)	5	5
Prueba de estabilidad	97,4%	98,1%
Relación residual de fosfatidilcolina, después de la conservación a 80°C durante 2 días		
Relación residual de fosfatidilcolina, después de 5 horas de la aplicación	59,8%	56,5%
Diámetro de partícula medio de la partícula coloidal	106	96

- 15 La Tabla 4 anterior mostraba que la estabilidad de la fosfatidilcolina, la absorbibilidad transdérmica de la fosfatidilcolina y el diámetro de partícula medio de las partículas coloidales estaban poco influenciados por la presencia o ausencia de etanol como el alcohol monohidroxilado.

(Ejemplo 4) Efecto de la agitación forzada sobre el diámetro de partícula medio de la partícula coloidal

- 20 Para determinar la influencia de la agitación sobre la miniaturización de las partículas coloidales (conversión en nanopartículas), cada reactivo se pesó de modo que se preparara una composición transdérmica que tuviera la relación de composiciones (% p/p) listada en la Tabla 5 posterior, como el Ejemplo 1. Después de preparar la composición, para determinar el efecto de la agitación sobre el diámetro de partícula medio, se examinó el efecto de una velocidad de rotación de 3.000 rpm. Los resultados se resumen y se describen en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Reactivo	Nº 2	Nº 8
Fosfatidilcolina de yema de huevo de alta pureza (Pm 732□790)	2,0 (2,5-2,7 mM)	4,0 (5,0-5,4 mM)
L-Carnitina (Pm 161,2)	2,0 (12,4 mM)	4,0 (24,8 mM)
Propilenglicol	22	2
Glicerina	22	22
Agua	43	39
Etanol	9	9
Ajustador del pH (ácido cítrico)	Cantidad apropiada	Cantidad apropiada
Propiedad del líquido (pH)	5	5
Agitación forzada (3.000 rpm)	No efectuado	50 min
Diámetro de partícula medio la partícula coloidal	106	115

5 La Tabla 5 anterior mostraba que el diámetro de partícula medio de las partículas coloidales no estaba bastante influenciado por la presencia o ausencia de la agitación forzada. En general, la agitación forzada a lo largo del tiempo tiende a hacer más finas las partículas coloidales. Sin embargo, en el caso de la presente invención, parece que la agitación forzada a lo largo del tiempo no tiene un efecto tan grande sobre la miniaturización de las partículas coloidales.

(Ejemplo de prueba 3) Evaluación del diámetro de partícula medio

a) Método para medir el tamaño de partícula usando técnicas de difracción láser:

10 La muestra Nº 2 del Ejemplo 1 y la muestra del Ejemplo de referencia 2 se diluyeron cada una 10 veces con agua, se dispersaron usando una onda ultrasónica y a continuación se sometieron a medida. El diámetro de partícula medio (d50) de las partículas coloidales se midió usando SALD-2200 de Shimadzu Corporation como un aparato de medida.

b) Método para medir el tamaño de partícula usando técnicas de dispersión de luz dinámicas:

15 La muestra de cada número de los Ejemplos 1 a 4 se sometió directamente a medida sin dilución. El diámetro de partícula medio de las partículas coloidales se midió usando Zetasizer Nano de Malvern Co., Ltd. como un aparato de medida.

Aplicabilidad industrial

20 La composición transdérmica de la presente invención es una preparación en la que no se usa una base lipófila (una grasa y aceite) o un tensioactivo, y que permite que la fosfatidilcolina se disperse establemente como partículas coloidales en una solución acuosa que comprende solamente una base hidrófila debido al efecto de la L-carnitina. Así, la composición transdérmica de la presente invención es agradable para la piel y adaptable a la piel. Por lo tanto, la preparación de la presente invención se puede usar adecuadamente como una preparación transdérmica para uso externo y un cosmético para retirar o reducir la acumulación subcutánea de grasa en una zona deseada.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición transdérmica que comprende una fosfatidilcolina derivada de un producto natural, L-carnitina, un polialcohol y agua,
- 5 en la que la fosfatidilcolina es al menos una seleccionada del grupo que consiste en fosfatidilcolina de yema de huevo y fosfatidilcolina de soja, y
- en la que el polialcohol es una mezcla de propilenglicol y glicerina, y la composición transdérmica no comprende base lipófila.
2. La composición transdérmica según la reivindicación 1, en la que la fosfatidilcolina está dispersada homogéneamente en la composición.
- 10 3. La composición transdérmica según cualquiera de la reivindicación o la reivindicación 2, en donde la composición transdérmica es un líquido que consiste solamente en una base hidrófila.
4. La composición transdérmica según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el contenido total de la fosfatidilcolina y la L-carnitina es de 1 a 16 % p/p.
- 15 5. La composición transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además una fragancia.
6. La composición transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además etanol como una fragancia.
7. La composición transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la fosfatidilcolina es fosfatidilcolina de yema de huevo.
- 20 8. La composición transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el contenido de fosfatidilcolina es de 1 a 6 % p/p.
9. La composición transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la relación molar de L-carnitina a fosfatidilcolina es de 4:1 a 10:1.
- 25 10. La composición transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la relación en peso de glicerina a propilenglicol es de 0,2:1 a 3 :1.
11. La composición transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la fosfatidilcolina y la L-carnitina están dispersadas homogéneamente en la composición.
12. La composición transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la dispersión homogénea es una dispersión coloidal y muestra un fenómeno de Tyndall.
- 30

Figura 1

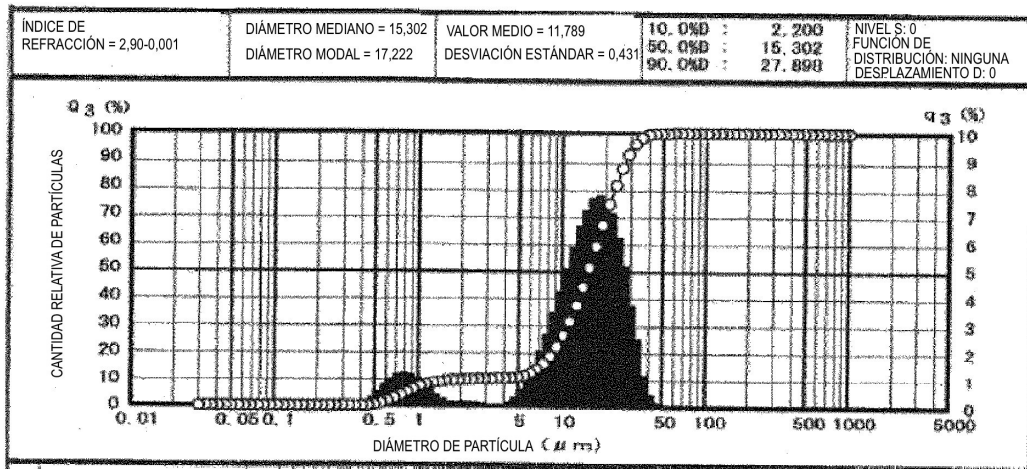


Figura 2

